

平成 21 年 6 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007-2008

課題番号：19591427

研究課題名（和文） 脳虚血領域において過大評価されるMRI造影剤濃度の補正法

研究課題名（英文） Correction for overestimation of MRI contrast agent concentration in brain ischemic area

研究代表者

陳 国躍 (GUOYUE CHEN)

秋田県立大学・システム科学技術学部・准教授

研究者番号：20282014

研究成果の概要：

我々はコンピュータシミュレーションにより生理学的に妥当な条件で血管径の分布を仮定した上で、その血管径増大による見かけ上の信号強度変化を計算により求めた。その結果、脳虚血領域で血管径が増大していることにより比例定数が増加し、虚血領域で脳血流量の過大評価されることが説明できた。また、動物実験モデルを用いた虚血再灌流 48 時間後の結果においても脳虚血領域において造影剤濃度を過大評価していることを確認した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI、動的磁化率コントラスト法、脳虚血ラットモデル、脳血流量

1. 研究開始当初の背景

この研究を開始するまでに、ガドリニウム (Gd) 造影剤を用いた動的磁化率コントラスト (DSC) 法および、持続的スピンラベリング (CASL) 法によりラット脳虚血領域での脳血流量 (CBF) 推定値を比較検討してきた。この結果、正常血流量から 50% 以上の CBF 低下領域において DSC 法と CASL 法で相対的血流低下量が異なることを報告してきた [加賀谷ら、

生体医工学 44, 2006, 286-292]。DSC 法は、勾配磁場法においてエコー時間 TE で測定された MRI 信号強度 $M(t)$ と常磁性造影剤投与前の信号強度平均値 M_0 で計算される信号強度の変化 ($R2^*$) が組織の造影剤濃度 $C_i(t)$ に比例するという (1) 式の関係を利用する。

$$k \cdot C_i(t) = \Delta R2^*(t) = -\ln\left(\frac{M(t)}{M_0}\right) / TE \quad (1)$$

$R2^*$ の最大値である $\max R2^*$ は CBF を反

映する値として動物実験ではよく利用されているが [Muller et al., Stroke 1995, 26: 451-458]、動脈入力関数が異なる領域ではその解釈に注意が必要である。一方、CASL法を用いたCBF推定値では動脈入力関数の影響をほとんど受けない。予備実験において、どのような条件であれば、虚血領域におけるDSC法とCASL法のCBF推定値が一致するかを検討したところ、虚血領域において動脈入力関数の高さが正常領域より高くなければならないとの結果であった。これは虚血領域においてGd造影剤の濃度推定が正しくないと考えると矛盾しない。一般的に造影剤濃度はMRI画像で得られる、 T_2^* 値の対数比に比例すると考えられているが、プロトンの拡散距離を考慮すると、血管径や血管密度によってその比例係数は異なることが知られている。虚血領域のような低灌流圧領域では、血管径が拡大していることが知られているので、虚血領域と正常領域において比例定数 k が異なっても不思議ではないと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、虚血領域において過大評価される造影剤濃度を正しく推定することを目的とする。虚血モデルを容易に得られることや、薬物投与等による負荷試験をおこないやすいことから、本研究では主にラットを対象として研究をすすめることにする。我々の実験結果が示唆するように、虚血部位では動脈入力関数が正しく推定されたとしても、CBF値を過大評価してしまう可能性があり、これは虚血部位において造影剤濃度が過大評価されているためだと考えられる。つまり、虚血領域における造影剤濃度を正しく推定する手法を確立することがCBFを正しく推定するためには重要であり、本研究で解決すべき課題である。

3. 研究の方法

(1) シミュレーションモデル実験

まず、本研究では、血管径が増大することにより、比例定数がどのように変化するかを検討することにした。プロトンの拡散距離を考慮したうえで、造影剤の磁気遮蔽効果を計算し、造影剤濃度と信号強度の関係をモデル論的に計算する手法が知られている [Boxerman et al., MRM, 34, 1995, 555-566]。本研究におけるシミュレーションモデルはBoxermanらの手法を参考にし、ボクセル内に分布する血管が脳虚血部位において異なることをモデル化した。血管を模擬した磁化率の異なる円柱（磁気じょう乱体）を一定範囲内にランダムに配置する。実際の生体モデルに近づけるため、磁気じょう乱体の血管径分布を正規分布させてランダムに配置した（図1）。

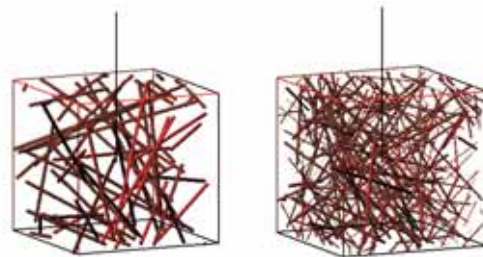


図1. 先行研究で用いた定血管径モデル（左図）と今回利用した分布血管径モデル（右図）それぞれの磁気じょう乱体の配置を示した模式図。

シミュレーションモデルはまず、Matlab (Mathwork社, USA) で作成し、アルゴリズムの確認をおこなった後、計算処理速度を考慮し、C言語でプログラムをおこなった。

水素原子核は、時間 t 毎に x, y, z 各方向に、平均 0、標準偏差 $\sqrt{2D\Delta t}$ でランダムに移動する。Dは拡散係数である。個々の磁気じょう乱体が水素原子核に及ぼす磁界変化の総和から、水素原子核移動先の磁界を求め、

磁界変化量から位相変化量を計算し、個々の水素原子核の位相変化量は 100msまで計算した。また、水素原子核 40000 個の位相変化を求め、平均値を計算した。測定される信号強度は、位相変化量に基づき計算され、この信号強度変化から勾配磁場法とSpin Echo法を用いた信号強度変化である R_2^* と R_2 をそれぞれ求めた。また、磁気じょう乱体の半径を変化させてシミュレーションモデル実験をおこなうことで、血管径増大に伴う信号変化を模擬した。

(2) 動物実験モデル

動物実験モデルでは、60 分間の虚血再灌流 4 8 時間後に著しい過灌流状態が DSC 法、CASL 法それぞれの手法で発現することが見出されている[Nakamura et al., Proc IEEE EMBS, Vol.30, pp. 839--842, 2008]。この遅延性脳血流量上昇現象について、DSC 法、CASL 法の血流量推定値を分画分析法により解析した。脳虚血モデルラットとして、左中大脳動脈に塞栓系を適用した Sprague Dawley ラットを 4 匹使用した。ラットの左脳中大脳動脈に塞栓系を入れることによって脳梗塞状態を作り、60 分間虚血を維持した後、塞栓子を除いて再灌流させる。

虚血再灌流 4 8 時間後、ラットはMRI撮像装置(4.7T Inova, Varian, USA)に配置され、イソフラレンによる持続麻酔下におき、CASL 法とDSC法それぞれの手法によってCBF画像を取得する。得られた画像から、正常な領域である右脳部分と脳以外の組織部分を取り除いた全脳部分を切り出す。正常領域部分のCBF平均値を計算して求め、全脳領域画像の各ボクセルの値を平均値でそれぞれ割ることで平均値を 1.0 としたCBF比として表示する。次に判別閾値を 0.0~2.0 まで 0.2 刻みで定め、それぞれの画像において全脳ボクセル

に対する判別閾値以下のCBF値である領域の割合の累積ヒストグラムを求める。また、Gd造影剤投与後、経時的に脳組織縦緩和時間 (T_1) を計測し、血液脳関門(BBB)の破綻程度を評価した。

4. 研究成果

Matlab はインタプリタ言語であり、実行速度が遅く特に for ループを多用するアルゴリズムでは演算時間が延長する。通常のパーソナルコンピュータでは 1 回のシミュレーションに 2 日程度の演算時間がかかり、様々な生理条件を模擬するには実用的ではなかった。そこで、MATLAB を用いて作成されたシミュレーションを C 言語に移植し、計算時間の比較・検討を行ったところ、C 言語を用いたシミュレーション方法では MATLAB を用いたシミュレーション方法より 20 倍程度計算時間が短縮された。

図 2 には血管の半径の違いによる R_2^* と R_2 の変化を示す。血管径は平均半径を中心に平均半径の半分の分散をもって正規分布していると仮定した。この結果は先行研究の結果とよく一致しており、血管径を正規分布させた本研究における血管モデルにおいても、同様のシミュレーション結果が得られることが理解された。

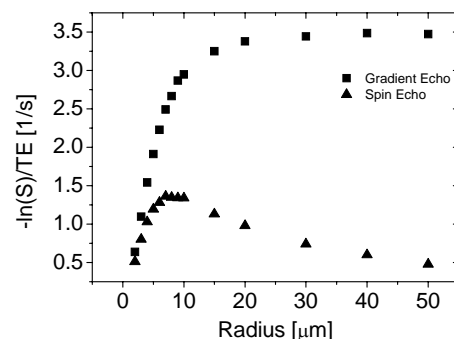


図 2 . シミュレーションモデル実験において、血管径を変化させたときの信号変化。勾配磁場法、Spin Echo 法それぞれの結果を示した。

次に、造影剤濃度に変換する比例定数が虚血領域で異なるのではないかと考えているわれわれの仮説を検証するために、血管モデルを用いたシミュレーションにおいて、見かけ上の $R2^*$ の変化が観察されるかどうかを検証した。その結果を図3に示す。血管径がおよそ2倍になると信号変化は単純な体積増加に比べて1.5倍程度大きくなり、血管径の増大により比例定数が変化していることが、シミュレーションモデルから実証された。

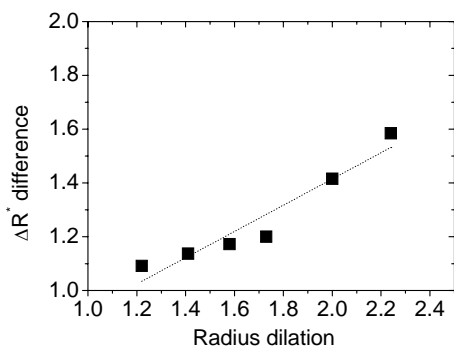


図3. 血管径の増加率に伴って増加する測定信号変化率。

ラット4匹のCASL法、DSC法それぞれのCBF比の計算結果を図4に示す。DSC法CASL法いずれの手法においても、脳血流量が上昇することが確認された。DSC法、CASL法それぞれにおいて血液量分布を分画分析法に基づいて求めた結果、二匹のラットにおいては過灌流領域においてDSC法が過大評価し、CASL法に比べ高いCBFの領域が多くなっていた(図5)。しかし、別の二匹のラットにおいては逆にDSC法が過小評価しCASL法に比べ高いCBFの領域が少なくなっていた。脳組織の縦緩和時間 T_1 の計測結果を調べたところ、予想と逆の結果になったラットにおいて縦緩和時間が減少しており、血液脳関門(BBB)が破綻していることが分かった。

虚血再灌流領域においてDSC法が過大評価している例は、虚血再灌流領域の血管径が増

大し、造影剤濃度推定式の比例定数 k が正常領域に比べて増加しているためだと考えられる。また、DSC法が過小評価している例では脳組織の縦緩和時間 T_1 が短くなっていたが、これはBBBが破綻することでGd造影剤が血管外に漏れ出していることが原因であると考えられる。Gd造影剤は正常脳では血管外に浸透しないが、BBBが破綻した場合、血管外に漏出し組織縦緩和時間を減少させる。縦緩和時間の計測に基づき、測定したラット4匹のうち2匹はBBBが破綻し、2匹はBBBが破綻していないと考えられた。

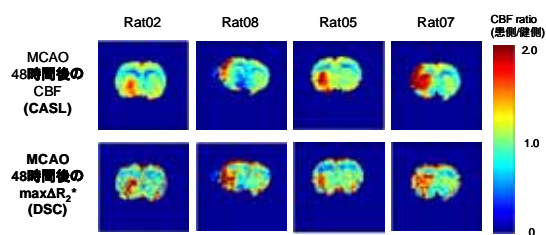


図4. 虚血再灌流48時間後に観察される高灌流状態。右正常脳半球の値に基づき正規化して示した。

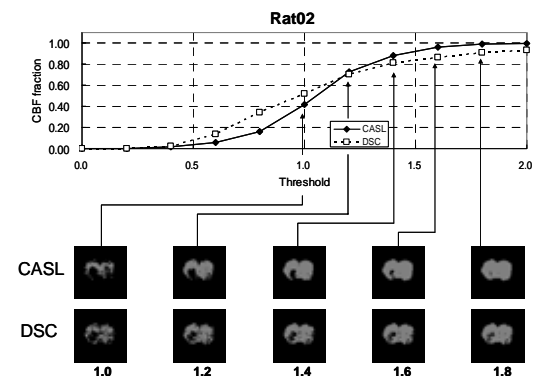


図5. 典型例における分画分析法による累積ヒストグラム。CASL法、DSC法それぞれにおいて、右正常脳半球の値を基準に判別閾値以下の面積を全脳面積に対する割合で示した。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Kazuhiro Nakamura, David Wright, Yasushi Kondoh, Shigenori Mizusawa, Toshibumi Kinoshita, Quantitative accuracy of delayed hyperperfusion in MRI of transient ischemia in rats, Proc IEEE EMBS, Vol.30, pp. 839-842, 2008. 査読有
飯田秀峰、中村和浩、近藤靖、茨木正信、木下俊文、陳国躍、血管径の変化によるMRI造影剤濃度推定値の違い、信学技報、MBE2007-116、pp.45-48、2008、査読無

[学会発表](計 3 件)

中村和浩、近藤靖、木下俊文、陳国躍、ガドリニウム造影剤投与後の持続的スピラベル法による脳血流計測値の変化、第 47 回NMR討論会、茨城県つくば市、2008 .
中村和浩、水沢重則、近藤靖、木下俊文、下半身陰圧負荷法による自動調節能の測定、第 42 回生体医工学会東北支部大会、宮城県仙台市、2008 .
石原達也、中村和浩、曾雌泰央、近藤靖、木下俊文、陳国躍、過渡的脳虚血モデルにおける遅延性脳血流量上昇現象の解析、第 42 回生体医工学会東北支部大会、宮城県仙台市、2008 .

6 . 研究組織

(1)研究代表者

陳国躍 (GUOYUE CHEN)
秋田県立大学・システム科学技術学部・准教授
研究者番号：20282014

(2)研究分担者

近藤靖 (YASUSHI KONDOH)
秋田県立脳血管研究センター(研究部門)・神経内科学研究部・主任研究員
研究者番号：70360360

中村和浩 (KAZUHIRO NAKAMURA)
秋田県立脳血管研究センター(研究部門)・神経内科学研究部・研究員
研究者番号：10312638